

Revisión de Tema

Adenomas hipofisarios no funcionales: Revisión de la literatura

Non-functional pituitary adenomas: Review of the literature

ALIN ABREU LOMBA¹, JUAN MANUEL HERNÁNDEZ TORRES², JUAN CAMILO LÓPEZ³,
JOSÉ MAURICIO GONZÁLEZ⁴, DIVER ALEXIS CHICANGANA⁵

Resumen

Los Adenomas Hipofisarios no Funcionales (AHNF) es el término utilizado para describir los tumores hipofisarios que no presentan algún tipo de secreción hormonal que provoque síntomas de hiperfunción, representan entre el 15 y el 30% de todos los tumores hipofisarios, tienen una frecuencia similar en ambos sexos y una presentación algo más frecuente en la quinta década de la vida. En cuanto a su presentación clínica generalmente lo hacen como macroadenomas (al menos el 60%) que causan síntomas compresivos, en el restante se encuentran escasas o nulas manifestaciones sintomáticas dada su no funcionalidad hormonal. El diagnóstico también se podría generar en el contexto de un incidentaloma hipofisario. El tratamiento de elección es la microcirugía hipofisaria transesfenoidal ante la presencia de macrotumores mayores de 1 cm o bien aquellos de elección en pacientes con alteración visual; el seguimiento postoperatorio es importante para diagnosticar los déficits hormonales subsecuentes e identificar posibles recidivas.

Palabras clave: Adenoma hipofisario no funcionante, Incidentaloma hipofisario, Cirugía hipofisaria, Defecto campo visual.

Abstract

Non-functional Pituitary Adenomas (NFHA) is the term used to describe pituitary tumors that do not present some type of hormonal secretion that causes hyperfunction symptoms, they represent between 15 and 30% of all pituitary tumors, they have a similar frequency in both sexes and a somewhat more frequent presentation in the fifth decade of life. Regarding their clinical presentation, they generally do it as macroadenomas (at least 60%) that cause compressive symptoms, in the remaining few or no symptomatic manifestations are found due to their hormonal non-functionality. The diagnosis could also be made in the context of a pituitary incidentaloma. The treatment of choice is transsphenoidal pituitary microsurgery in the presence of macrotumors larger than 1 cm or those of choice in patients with visual impairment; Postoperative

¹ Docente, Postgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico Endocrinólogo, Universidad de la Habana, Cuba, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). e-mail: alin.abreul@unilibre.edu.co <https://orcid.org/0000-0002-7377-4969>

² Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico, Universidad Santiago de Cali, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). e-mail: juanm-hernandezt@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-0410>

³ Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali. Médico, Universidad del Valle, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). e-mail: camilo-lopez@unilibre.edu.co <https://orcid.org/0000-0001-8630-0191>

⁴ Residente de Medicina Interna, Médico, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). e-mail: josem-gonzalez@unilibre.edu.co <https://orcid.org/0000-0003-1504-8288>

⁵ Médico, Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Universidad San Martín Seccional Cali, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1) e-mail: divera-chicanganat@unilibre.edu.co <https://orcid.org/0000-0002-1520-022X>

Recibido: agosto 8 de 2019 Revisado: noviembre 25 de 2019 Aceptado: diciembre 27 de 2019

Cómo citar: Abreu Lomba A, Hernández Torres JM, López JC, González JM, Chicangana DA. Adenomas hipofisarios no funcionales: Revisión de la literatura. *Rev Colomb Salud Libre*. 2019; 14 (2): 35-45. <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2019v14n2.7269>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2019v14n2.7269>

follow-up is important to identify subsequent hormonal deficits and identify possible relapses.

Keywords: Non-functioning pituitary adenoma, Pituitary incidentaloma, Pituitary surgery, Visual field defect.

Introducción

Los adenomas hipofisarios no funcionales hacen referencia a su expresividad clínica y por lo tanto incluye a todos aquellos adenomas que no provocan manifestaciones clínicas que dependan de secreción hormonal. Se señalan en diferentes series estudiadas que representan entre el 15 al 30% de todos los tumores hipofisarios y en realidad la mayor parte de ellos son pobremente secretores de hormonas, más que no secretores, ya que mediante una variedad de métodos inmunohistoquímicos, inmunológicos, moleculares y de cultivos celulares, se demuestran que cerca del 80% de ellos poseen gránulos de secreción hormonal; la mayor proporción de ellos se corresponden con hormonas glicoproteicas (FSH, LH, TSH) o de sus subunidades libres α y β ; con menor frecuencia pueden presentar inmunorreactividad a PRL, ACTH o GH y en menos del 30% de ellos no se encuentra ninguna hormona o fracción inmunorreactiva¹⁻³. Se ha planteado por algunos investigadores que posiblemente los AHNF y los gonadotropinomas pueden venir de un origen común a partir de una misma célula o estirpe celular que deriva en una variedad que van desde el llamado adenoma de células nulas al gonadotropinoma. En los adenomas de células nulas se reconocen dos subtipos: oncocíticos y no oncocíticos. Los oncocíticos son tumoraciones que llegan a ser considerablemente invasivas ya que su citoplasma es muy rico en mitocondrias. Dentro del subgrupo de los adenomas corticotropos silentes, que no manifiestan actividad biológica clínica para ACTH se encuentran inmunorreactividad positiva para esta hormona peptídica o para fragmentos de la proopiomelanocortina; su evolución clínica

no está bien identificada y se reconocen 3 subtipos: 1, 2 y 3. El subtipo 3 parece tener un comportamiento más agresivo con afectación en mujeres jóvenes⁴. Aunque como grupo los AHNF tienen una frecuencia similar en ambos sexos, con un ligero incremento en los hombres en algunas series y presentación algo más frecuente en la quinta década de la vida^{5,6}.

Los adenomas hipofisarios son el tercer grupo más frecuente de tumores del sistema nervioso central y el primero en la región selar^{7,8}. La prevalencia de los adenomas hipofisarios se ha determinado entre un 80-100 casos por 100,000 habitantes y de estos, entre un 15 al 30% corresponderían a los AHNF, con un pico de incidencia entre la cuarta y la octava década y son la forma más común en los pacientes adultos mayores⁹⁻¹². Por lo general, los NFPA se presentan como macroadenomas (al menos el 60%) que causan síntomas compresivos. Además, es importante recalcar que los adenomas corticotrópicos silenciosos y los adenomas gigantes (en su mayoría no funcionales) presentan una alta tasa de recurrencia¹³.

Microadenoma hipofisario no funcional e incidentaloma hipofisario

Una de las categorías particulares dentro de la amplia gama de tumores hipofisarios no funcionales son los llamados incidentalomas hipofisarios, término que se empieza a utilizar con relativa frecuencia en las últimas dos décadas del siglo XX, con el advenimiento de las investigaciones imagenológicas por TAC y por RMN^{5,14,15}. En personas que se estudiaban por causas no relacionadas con supuestos trastornos hipofisarios, al realizarles un estudio de cráneo o de columna cervical aparecía la pequeña lesión hipofisaria como un diagnóstico incidental, ya que de inicio no se pensaba en esa posibilidad. La prevalencia del incidentaloma hipofisario es variable: entre el 1,4% y el 27% en la autopsia y entre el 3,7% y el 37% en las imágenes^{16,17}. Los macroadenomas como hallazgo incidental

también se señalan, pero con mucha menor proporción que los microincidentalomas, ya que es menos probable que una masa sellar de importante tamaño evolucione con pocos o ningún síntoma, a diferencia de lo que ocurre con los microadenomas de pequeño tamaño.

Al diagnosticar un incidentaloma de la región hipofisaria no obligadamente estamos en presencia de un microadenoma hipofisario, ya que se pueden presentar otras anomalías estructurales como abombamiento o asimetría en el contorno de la glándula, desviación del tallo hipofisario, cambios en la intensidad de señal en determinadas zonas antes o después de administrar el contraste, cambios en la secuencia en T2 con la RMN, que pueden corresponder a hiperplasia hipofisaria secundaria, hipertrofia fisiológica, hipofisitis, lesiones granulomatosas o infecciosas, lesiones de restos embrionarios, entre otras posibilidades diagnósticas, que nos ponen en la práctica diaria ante un dilema para establecer la diferencia entre lesiones benignas y estáticas de escasa o nula repercusión evolutiva clínica, o lesiones que en el tiempo devienen en un proceso morboso con afectación neuroendocrinológica¹⁸.

Manifestaciones clínicas de los adenomas hipofisarios no funcionales

Como en el mayor grupo de pacientes se encuentran escasas o nulas manifestaciones sintomáticas, al no existir actividad secretora activa, el diagnóstico de estos procesos neoplásicos se hace cuando el paciente presenta un macroadenoma que crea signos compresivos por la expansión y compresión de estructuras relacionadas con la silla turca. Al momento del diagnóstico el 60-70% o más de estos enfermos presentan defectos en el campo visual por la compresión del quiasma óptico por el tumor, la cefalea frontal recurrente o persistente es frecuente y la extensión lateral de la masa tumoral, dentro de los senos cavernosos, puede provocar trastornos en los nervios craneales III, IV,

V₁, V₂ y VI. La diplopia con oftalmoplejía que se acompaña de cefalea por irritación meníngea, pueden aparecer como las primeras manifestaciones que conducen al diagnóstico^{5,18,19}. Los macroadenomas con crecimiento marcado, causan una variedad de síntomas, que incluso pueden llegar a la hipertensión endocraneana con hidrocefalia, si llega a comprimir el agujero de Monro o el acueducto de Silvio; algunos tumores, en cambio crecen hacia la fosa craneal anterior, media o posterior, causando síntomas neurológicos propios de estas regiones. Los síntomas y signos por la insuficiencia hipofisaria en la GH y en las gonadotropinas se presentan en la mayoría de los enfermos, mientras que el hipotiroidismo secundario y la insuficiencia adrenal secundaria acompañan a las manifestaciones de hipofunción hipofisaria en más del 60% de los pacientes. La compresión sobre el tallo hipofisario provoca hiperprolactinemia moderada (<200 µg/L=4200 mU/L), que puede empeorar o causar hipogonadismo. En casos extremos el propio crecimiento tumoral puede llegar a afectar su vascularización provocando una lesión intratumoral de sangrado y necrosis, lo cual se conoce como apoplejía hipofisaria, cuadro grave de instalación brusca que se manifiesta por intensa cefalea, acompañada de vómitos, oftalmoplejía e hipotensión arterial por la insuficiencia corticotropa aguda, aunque también puede cursar con escasas manifestaciones clínicas y aparecer como un hallazgo de los estudios imagenológicos. Se señala por algunos autores la presencia de apoplejía en un 8% de los casos²⁰. Por su elevada prevalencia y la ausencia de hipersecreción hormonal, los AHNF representan todo un desafío para el endocrinólogo clínico, sobre todo cuando se trata de un hallazgo incidental.

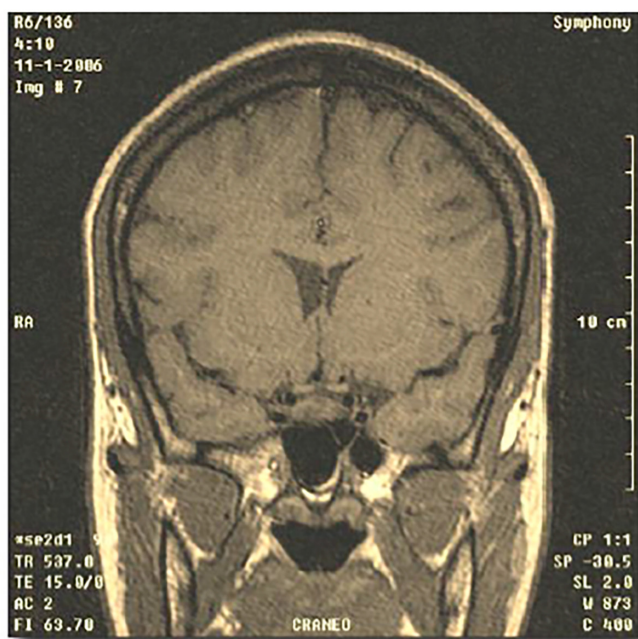
Diagnóstico de un adenoma hipofisario no funcional

Evaluación clínica

El diagnóstico de estos adenomas, como en

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2019v14n2.7269>

**Figura 1. Resonancia cerebral magnética
Secuencia T1: Microadenoma hipofisario**



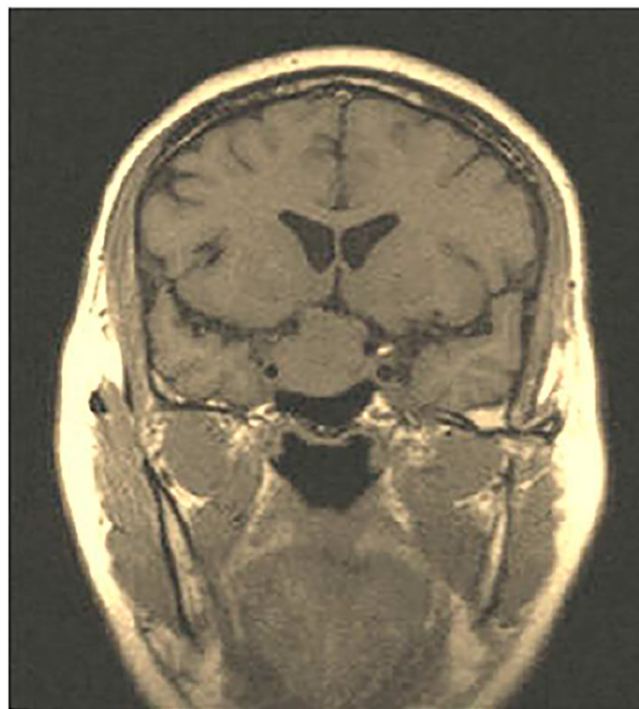
Fuente: Elaboración propia.

otras entidades, debe estar basado en una historia clínica y valoración física completa, con énfasis en la descripción de manifestaciones neurológicas y oftalmológicas, así como en la identificación de hiperfunción hormonal o hipopituitarismo para lo cual todos los pacientes, sintomáticos o no, deberán ser evaluados. La valoración de la agudeza visual, fondo de ojo en busca de atrofia de nervio óptico y de los estudios de campo visual es importante entre las investigaciones iniciales a realizar, ya que permite una perspectiva del daño funcional y anatómico sobre las vías ópticas, lo cual tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Sin embargo, es importante anotar que otros autores sugieren la indicación de estudios del campo visual en caso de que la IRM muestre abultamiento del quiasma óptico²¹.

Evaluación radiológica

Ante la sospecha clínica de un posible adenoma hipofisario se impone la indicación de estudios radiológicos, de preferencia la IRM simple y con contraste paramagnético debido a la mayor resolución y la posibilidad

**Figura 2. Resonancia cerebral magnética
Secuencia T1: Macroadenoma hipofisario**



Fuente: Elaboración propia.

de uso de protocolos específicos para lesiones en hipófisis. En su ausencia, se deberá tomar una TAC simple y contrastada. El diagnóstico radiológico diferencial de estas lesiones es extenso e incluye diversas causas de masa selar: craneofaringioma, quiste de la bolsa de Rathke, quiste epidermoide, cordoma, meningioma, tumor metastásico, linfoma, aneurisma, hipofisitis linfocítica, aracnoides quiste, mucocoele, absceso hipofisario o sarcoidosis²² Es importante mencionar que se encuentran lesiones hipofisarias incidentales en 10-38% de los pacientes sometidos a IRM por un motivo no relacionado²¹

En la Figura 1 se presenta una imagen coronal en T1 con zona hipointensa compatible con un microadenoma hipofisario, que respeta las estructuras aledañas a la glándula hipofisaria.

Mientras que en la Figura 2 se aprecia en una vista coronal en T1, una masa isointensa que levanta el quiasma óptico y engloba ambas carótidas correspondiente a un macroadenoma hipofisario no funcional.

Como es apreciable y esperado, en el microadenoma es prácticamente nula la afectación de estructuras aledañas, en cambio en el macroadenoma, la expansión de la masa selar comprime o desplaza estructuras como el quiasma o vías ópticas y lateralmente estructuras vasculares o de nervios craneales (III, IV, V₁, V₂ y VI par craneal).

Laboratorios

Como se mencionó anteriormente, de acuerdo a las recomendaciones de las guías publicadas por la Endocrine Society, todos los pacientes deberán tener estudios paraclínicos que permitan excluir la hiperfunción hormonal o hipopituitarismo. Para ello, una vez confirmada la presencia de una masa selar sugestiva de adenoma hipofisario se debe descartar la hipersecreción hormonal con determinaciones de cortisol basal, PRL, FSH, LH, sub-unidades alfa y beta y prueba de estimulación con TRH determinando estas, ya que entre un 40 al 60% de gonadotropinomas no funcionantes manifiestan una respuesta aberrante ante la TRH¹⁷⁻²³. Se plantea que la capacidad de discriminar de esta estimulación con TRH es mayor cuando se determina la respuesta de la sub-unidad β -LH. Esta prueba resulta específica para el estudio de estos adenomas, ya que no se ha observado ese tipo de respuesta en tumores funcionales o en mujeres post-menopáusicas, aunque su capacidad discriminatoria resulta menor en los sujetos masculinos. En el caso de manifestaciones clínicas sospechosas están indicada las pruebas dinámicas para descartar la hiperfunción somatotropa y corticotropa, así como el estudio de la TSH y hormonas tiroideas de inicio para evaluar grado de función de ese eje y descartar además el tirotropinoma¹⁷. La determinación de PRL es una investigación obligada en presencia de amplios macroadenomas (especialmente >3 cm) y debe valorarse la realización con diluciones de 1/100 para descartar el efecto "hook" o gancho, el cual ocurre a causa de

que los niveles severamente elevados de PRL interfieren con la formación del complejo Antígeno-Anticuerpo-Antígeno y esto puede dar lugar al diagnóstico errado de un tumor no funcional.²⁴ Los macroprolactinomas suelen asociarse con niveles de prolactina superiores a 3000 mU L. Si la PRL está elevada de forma leve, se debe repetir la prueba. Normalmente, la dopamina del hipotálamo inhibe la liberación de prolactina de la hipófisis anterior. Los macroadenomas no funcionales pueden comprimir el tallo hipofisario e interferir con el paso de la dopamina, lo que resulta en una "hiperprolactinemia por desconexión"²².

Las pruebas basales o dinámicas para estudiar la reserva hipofisaria deben ser indicadas, sobre todo, ante la presencia de los macroadenomas no funcionales. En tales circunstancias puede aparecer desde el inicio, o como secuela de la cirugía, las manifestaciones de hipopituitarismo, de variada intensidad.

Las recomendaciones actuales sugieren que los niveles de cortisol sérico a las 8-9 AM deben realizarse como la prueba de primera línea para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal central. A pesar de las limitaciones bien reconocidas de la mayoría de los inmunoensayos comerciales de cortisol, los niveles iniciales <3 μg / dL (83 nmol / L) sugieren una insuficiencia suprarrenal central, mientras que los niveles de cortisol iniciales >15 μg / dL (414 nmol / L) probablemente la excluyan, y en caso de niveles entre 3 y 15 μg / dL se requiere una prueba de estimulación con corticotropina / insulina²⁴.

Encontrar niveles basales bajos de hormonas tiroideas o cortisol plasmático disminuido establecen el diagnóstico, aunque puede ser algo más frecuente las manifestaciones de hipogonadismo secundario con amenorrea, gonadotropinas y estradiol bajos en las mujeres y testosterona disminuida en los hombres^{17,22,23}. En relación con los estudios de adenomas no funcionales causado por corticotropinomas silentes, los resultados no

son concluyentes, pero algunos autores señalan una hiperrespuesta en ACTH y cortisol ante la administración de CRH o lisina-vasopresina o una respuesta de supresión deficiente con la loperamida^{2,21}.

En cuanto a la evaluación de IGF-1, se encuentra incluido dentro del tamizaje para deficiencia de GH del adulto recomendado por las guías de la Endocrine Society de 2011, donde además de la sospecha clínica, unos valores disminuidos de IGF-1 obligarían a la realización de estudios adicionales. A pesar de que los adenomas somatotropos silentes son infrecuentes, se debe evaluar esta posibilidad dado que en algunos estudios de muestras pequeñas un bajo porcentaje de pacientes presentaron elevación de IGF-1 demostrando un exceso subclínico de GH²¹.

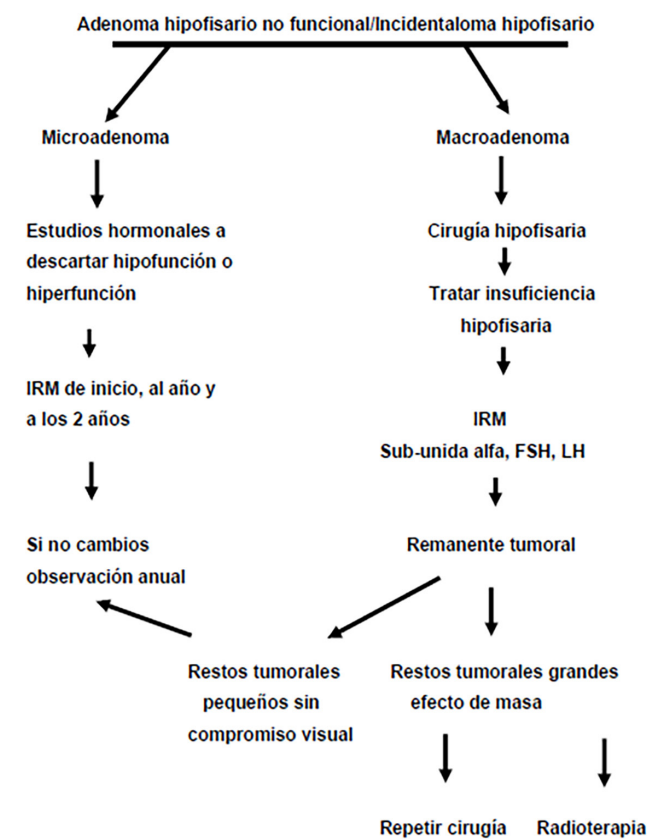
La asociación con otro tipo de neoplasias se ha identificado por ejemplo en una cohorte de pacientes en Suecia se detectaron 448 tumores malignos en 386 pacientes con NFPA, en comparación con 368 neoplasias malignas esperadas en la población general (SIR 1,22 (IC 95% 1,11-1,33)). La incidencia de neoplasias del cerebro aumentó (SIR 5,83 (IC del 95%: 4,03-8,14)). Al analizar la incidencia total de neoplasias, excluidas las neoplasias del cerebro, la SIR general todavía estaba aumentada (SIR 1,14 (IC del 95%: 1,03-1,26)) por lo cual se los pacientes con NFPA tienen un mayor riesgo general de desarrollar neoplasias malignas²⁴.

En la Figura 3 se presenta un algoritmo para el abordaje diagnóstico y terapéutico en los pacientes con adenoma hipofisario no funcional.

Tratamiento de los adenomas hipofisarios no funcionales

El tratamiento médico en los adenomas no funcionales no ha sido efectivo, pese a que algunos de estos tumores pueden presentar receptores dopaminérgicos y receptores a la

Figura 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el adenoma hipofisario no funcional



Fuente: Elaboración propia.

somatostatina, sin embargo, han resultado anecdóticos los casos que han disminuido el volume tumoral con bromocriptina, cabergolina u octreotida. La mayoría de estas lesiones no responden a esos medicamentos por los cuales no son recomendados como línea general. Se ha planteado por algunos autores que tumores no funcionales con receptores D₂ en el tejido tumoral, demostrado con ¹²³I-metoxibenzamida, pueden tener una favorable respuesta a los agonistas de la dopamina, pero la experiencia en ese sentido se ha mantenido limitada a algunos pacientes^{12,25}. El agente oral alquilante temozolomida ha sido una indicación en casos de carcinomas hipofisarios y en macroadenomas invasivos (principalmente en adenomas corticotropos y lactotropos). Una baja expresión del marcador tumoral metiltransferasa ADN de O⁶-metilguanina (MGMT), está asociada a una respuesta favorable a la temozolomida y

se plantea su utilidad en macroadenomas no funcionantes invasivos²⁶.

El tratamiento de elección en los AHNF es la microcirugía hipofisaria transesfenoidal ante la presencia de macrotumores mayores de 1 cm o bien aquellos de elección en pacientes con alteración visual, y a considerar en aquellos que estén en riesgo de presentarla según la extensión. Ante grandes adenomas o pacientes con escaso tamaño en las cavidades nasales es preferible la vía de abordaje sublabial, en cambio se ha planteado las técnicas endoscópicas por vía de abordaje endonasal, como una posibilidad de extirpación del adenoma, con mucho menor traumatismo y secuelas quirúrgicas^{20,26-28}. En casos de tumores invasivos de gran tamaño, se puede combinar la microcirugía hipofisaria con la radioterapia en sus variantes de cobaltoterapia convencional, o del acelerador lineal de partículas o la radiocirugía con el bisturí gamma. Con la cirugía del macrotumor los defectos campimétricos pueden mejorar en cerca del 70% de los pacientes y la función hipofisaria residual puede recuperarse en un 25% de los casos, aunque en otros pacientes puede empeorar y hacerse más manifiesto el hipopituitarismo^{26,27}. Posterior a la cirugía se recomienda una reevaluación de los resultados de la misma, de preferencia con la RMN a los 6 meses y al año y si existe sospecha de remanente tumoral, la prueba de la subunidad α y β de las FSH y LH mediante la prueba de estímulo con TRH puede ayudar a confirmar la presencia de tejido tumoral residual, que de mantenerse de pequeño tamaño y sin manifestaciones de compresión, se seguiría en forma similar a la de los microadenomas no funcionales²⁹⁻³². Una fuerte inmunopositividad en los marcadores p53 y ki-67 elevado resultan predictores de riesgo de recurrencia tumoral posterior a la cirugía³³. El tratamiento con radiocirugía con el bisturí gamma ha sido empleado en centros especializados en los últimos años como terapia alternativa después de una

primera cirugía con remanentes tumorales o también cuando existe progresión tumoral documentada mediante estudios evolutivos de IRM^{34,35}.

La incidencia de complicaciones de la cirugía resulta relativamente bajas en manos de neurocirujanos experimentados, con más de 60 cirugías hipofisarias anuales^{36,37} y se señalan las siguientes:

Diabetes insípida central transitoria o permanente

1. Fístula con rinorrea de LCR
2. Oftalmoplejía
3. Meningitis
4. Sinusitis esfenoidal
5. Hipopituitarismo
6. Hemorragia
7. Injuria arteria carótida
8. Muerte

Entre los efectos secundarios de la radioterapia se señalan:

- Alteraciones visuales por lesión de vías ópticas
- Tumoraciones secundarias a las radiaciones(raras)
- Accidentes cerebrovasculares
- Hipopituitarismo
- Radionecrosis del tejido cerebral (raro cuando se administran dosis inferiores a 54 Gy)

Durante años en relación con la cirugía de los macroadenomas no funcionales se ha recomendado el tratamiento médico pre, trans y post-operatorio para prevenir la insuficiencia adrenal aguda, que indudablemente representa el mayor riesgo potencial inmediato. En el servicio del Instituto Nacional de Endocrinología, en

la Habana se ha indicado durante años la siguiente secuencia:

- Hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa 1 hora previo al abordaje quirúrgico y en una venoclisis de solución salina fisiológica mientras dure el acto quirúrgico, con administración posterior de esa misma dosis cada 6-8 horas durante 24 horas. Si deficiencia previa en los niveles de cortisol el tratamiento se puede prolongar vía oral por varias semanas o meses.
- Si el grado de exéresis tumoral no es extenso y el tejido residual hipofisario permite suponer que se puede mantener el funcionamiento del eje adrenal a las 48- 72 horas se le debe realizar cortisol basal y si los niveles están por debajo de 225 nmol/l(8 µg/dl) se inicia tratamiento de sustitución con hidrocortisona oral (u otro glucocorticoide equivalente) 20 mg en la mañana y 10 mg en la noche(6-8 PM)
- Se debe individualizar el tratamiento de sustitución, que se intentará retirar en dependencia del tamaño tumoral y no existencia previa de déficit de cortisol pasado 6-8 semanas, suspendiendo primero la dosis vespertina.
- El tratamiento de sustitución con levotiroxina, si se sospecha hipotiroidismo central post-cirugía y se confirma por los niveles disminuidos de T4 total y libre, se debe iniciar con levotiroxina sódica 25 µg diarios a partir de al menos dos semanas posteriores al tratamiento de sustitución con la hidrocortisona, con incremento semanal hasta llegar a los 75-100 µg diarios como posible dosis de sustitución que se debe individualizar.
- Se debe monitorizar en las dos primeras semanas del postquirúrgico los líquidos ingeridos y la diuresis de 24 horas para detectar la posibilidad de una diabetes insípida central, que se trataría con

desmopresina intranasal u oral si diuresis hipotónica mayor de 3-4 litros en 24 horas.

Esta secuencia anterior, que se emplea en muchos centros, ha sido cuestionada, por algunos autores, que consideran que el reemplazo profiláctico con glucocorticoides pocas veces es necesario, cuando se emplea una microcirugía transesfenoidal con adenomectomía y que se puede llevar al mínimo o incluso no utilizar en muchos pacientes. Un grupo de investigadores de Australia, encabezados por J.M. Wentworth³⁸, presentan los resultados de un estudio prospectivo en pacientes con adenomas hipofisarios no secretores de ACTH que fueron divididos en dos grupos: los pacientes que presentaban un elevado riesgo pre-operatorio para insuficiencia adrenal si habían requerido tratamiento con glucocorticoides previamente o los que no lo habían requerido y se les había realizado antes una prueba de estimulación rápida con ACTH(synacthen); si la respuesta en cortisol resultaba baja(cortisol<550 nmol/l a los 30 y 60 minutos) los consideraban de alto riesgo y si resultaba normal los consideraban en bajo riesgo.

En los que tenían elevado riesgo para insuficiencia adrenal utilizaban el siguiente esquema:

- Hidrocortisona 50 mg cada 12 horas el día de la cirugía
- Hidrocortisona 25 mg cada 12 horas el día 1 post-cirugía
- Hidrocortisona 25 mg una vez al día el día 2 " " , o
- Dexametasona 4 mg en infusión el día de la cirugía
- Dexametasona 2 mg en infusión el día 1 post-cirugía
- Dexametasona 0.5 mg en el día 2 post-cirugía

Después realizaban cortisol a las 0800 los días 3, 4 y 5.

En los que tenían bajo riesgo no emplean glucocorticoides perioperatoriamente y realizan cortisol a las 08:00 los días 1,2 y 3.

En ausencia de signos clínicos de insuficiencia adrenal el mayor valor de las tres determinaciones de cortisol en la mañana determina el empleo de glucocorticoides según el siguiente esquema en ambos grupos:

- Cortisol <100 nmol/l = Hidrocortisona 30 mg día
- Cortisol entre 100 - 249 nmol/l = Hidrocortisona 15 mg día, a reevaluar en el paciente no ingresado
- Cortisol entre 250 - 450 nmol/l = No hidrocortisona, reevaluar al paciente
- Cortisol >450 nmol/l = No hidrocortisona

Todos los pacientes recibieron educación acerca de las manifestaciones de insuficiencia adrenal³⁶.

De acuerdo a las conclusiones de esta investigación, si se emplea el protocolo de seguimiento recomendado en la cirugía de tumores no secretores de ACTH, se puede reducir o evitar el empleo de glucocorticoides con seguridad.

En nuestra opinión estos resultados parecen válidos y en efecto, pueden evitar emplear durante un tiempo no necesario, la sustitución preventiva con los glucocorticoides, pero requiere de un rápido y eficiente procedimiento diagnóstico del laboratorio para su aplicación, siempre individualizando a cada paciente.

Otros de las patologías que se deben monitorizar, pre, trans y pos-operatorio en los pacientes con AHNF es la diabetes insípida que se puede presentar entre un 18-54% de los pacientes, con base en la evidencia, se recomienda que aquellos pacientes que sean llevados a manejo quirúrgico, se debe indagar respecto a la sed, y llevar un control estricto de los líquidos administrados y eliminados, medir el sodio sérico y la osmolalidad urinaria³⁷⁻³⁹.

Si al momento del egreso no se encontró en el paciente diabetes insípida, se recomienda tomar sodio sérico 1 semana posterior al egreso; si por el contrario, si se desarrolla la misma posterior al manejo quirúrgico se recomienda manejo con desmopresina de 0.25 a 1 mcg intravenosos cada 12 o 24 horas titulando la dosis según la diuresis y el sodio urinario; al momento del egreso se recomienda continuar con dosis titulada por vía nasal u oral^{37,40, 41}.

En el caso de los microadenomas o microincidentalomas hipofisarios no funcionales la conducta sería la simple observación, algunos grupos de trabajo emplean el punto de corte en relación con el mayor diámetro tumoral, en los pacientes con microadenomas menores de 5 mm la conducta puede ser más expectante y en aquellos que ese diámetro pasa de los 5 mm se recomienda realizar IRM a los 6 meses, a los 12 meses y a los 2 años, para definir crecimiento evolutivo, ya que en su gran mayoría se mantienen estáticos y con escasa tendencia a progresar en su tamaño. Requieren de un seguimiento con indicación de RMN al año y a los dos años y de no comprobarse crecimiento no es necesario continuar la exploración, aunque sí al menos un seguimiento en consulta anual durante 5 años⁴²⁻⁴⁵. Incluso es válida la conducta expectante ante macroadenomas limítrofes intraselares, que respetan las vías ópticas y no muestran invasividad y solamente decidir la cirugía si se aprecia crecimiento evolutivo.

Una indicación controvertida de cirugía es la cefalea. En una cohorte con pacientes tratados y no tratados con adenoma hipofisario, los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico informaron un alivio sintomático, la mayoría de los pacientes que no se sometieron a tratamiento también mejoraron por lo cual se considera que la cefalea como única indicación para el tratamiento del adenoma hipofisario no es recomendable^{46,47}.

En las nuevas terapias que son prometedoras destaca la Radiocirugía estereotáctica como un

tratamiento eficaz y seguro para pacientes con NFA. Los datos alentadores a corto plazo la respaldan sin embargo se requieren resultados a largo plazo para emitir recomendaciones al respecto^{48,49}.

Actualmente se han descrito algunos hallazgos moleculares que se tornan potenciales blancos terapéuticos a futuro, tal como lo describen Taniguchi K *et al.*⁵⁰ hay mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del calcio como CACNA2D4, CXCR4 relacionado con el sistema inmunitario y KLF8 y PITX2 relacionados con células madre.

Conclusiones

Los adenomas de hipófisis no funcionales son los tumores de la región sellar más frecuentes, generalmente debutan en el contexto de síntomas relacionados con el efecto expansivo tumoral o se encuentran como incidentaloma hipofisario. En el diagnóstico es importante realizar énfasis en la función hormonal, así como una adecuada evaluación neuro-radiológica y oftalmológica. El Tratamiento es netamente quirúrgico en la mayoría de casos vía transesfenoidal. Se debe realizar un seguimiento anual o según la condición clínica del paciente posterior a la cirugía con el fin de identificar complicaciones y definir el mejor enfoque terapéutico según el escenario clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento

Esta investigación es patrocinada por la Oficina de Investigaciones de la Universidad Libre (Análisis a Gerente Académico en Colombia: estudio desde las perspectivas de Comportamiento Organizacional y Gestión del Conocimiento, C.I.8126), y realizada por investigadores y personal del Grupo de Gestión y Humanismo.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2019v14n2.7269>

Referencias

- Alexander JM, Biller BM, *et al.* A. Clinically non-functioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 1990;86:336-40.
- Ambrosi B, Colombo P, *et al.* The silent corticotropinoma: is clinical diagnosis possible. *J Endocrinol Invest* 1992; 15:443-452.
- Mercado M, Melgar V, *et al.* Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(7):384-395
- Campero A. Macroadenomas de hipófisis con extensión supraselar: resultados quirúrgicos en 26 casos operados por vía endonasal transesfenoidal. *Rev Arg Neurocir* 2007;21: 15-22.
- Chanson P, Young J. Pituitary incidentalomas. *Endocrinologist.* 2003;13:124-135.
- Dekkers OM, Pereira AM, *et al.* Treatment and followup of clinically non functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3717-3726.
- Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract.* 2018;24(5):473-488.
- Pérez-López C, Palpán AJ, *et al.* Adenomas hipofisarios no funcionantes: epidemiología, clínica y evolución posquirúrgica, *Rev Neurol.* 2020;71 (05):163-170
- Raapana A, Koivukangas J, *et al.* Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4268-4275.
- Fernandez A, Karavitaki N, *et al.* Prevalence of pituitary adenomas: a community-based cross-sectional study in Branbury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72: 377-382.
- Batista RL, Trarbach EB, *et al.* Nonfunctioning Pituitary Adenoma Recurrence and Its Relationship with Sex, Size, and Hormonal Immunohistochemical Profile. *World Neurosurg.* 2018;120:241-246.
- Kinoshita Y, Kurisu K, *et al.* Nonfunctioning pituitary adenomas in elderly patients. *J Clin Neurosci.* 2018;53:127-131.
- Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, *et al.* Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018;61(3):407-421.
- Donovan L.E, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 181-183.
- Esquenazi Y, Guinto G, *et al.* El incidentaloma hipofisario. *Gac Méd Méx.* 2008; 144(1): 47-53.
- Galland F, Vantyghem MC, *et al.* Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann Endocrinol.* 2015;76(3):191-200.
- Gilzanz A, Moreno B, *et al.* Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(1): 13-18.

18. Orija IB, Weil RJ, et al. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(1):47-68
19. Freda P.U, Kalmon D. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 1999; 28(1):81-117.
20. Vargas G, González B, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of 485 patients with non-functioning pituitary macroadenoma. *International Journal of Endocrinology* 2015: 756-769.
21. Freda, P, Beckers, A. M, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011 96(4), 894-904.
22. Rogers A., Karavitaki N, et al. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ.* 2014: 349; 5390-5390.
23. Glerean M, Vitale M, et al. Gonadotrofinomas: análisis multicéntrico y retrospectivo de 66 pacientes, *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2009; 46(3):3-10.
24. Olsson DS, Hammarstrand C, et al. Incidence of malignant tumours in patients with a non-functioning pituitary adenoma. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(5):227-235.
25. Non Functioning Pituitary Adenomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A. Endotext [Internet]. [consultado el 24 Feb 2021]. Disponible en: <http://MDText.com>
26. Greenman Y, Melmed S. Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med.* 1996;47:95-106.
27. Iglesias P. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2016;58(2):307-331.
28. Gsponer J, De Tribolet N, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. *Medicine.* 1999; 78: 236-269.
29. Hernández A, Santana F, et al. Adenoma hipofisario no funcionante, aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Cubana Endocrinología.* 1993; 4(2): 99-107.
30. Chanson P, Raverot G, et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie.* 2015; 76:239-247.
31. Husted Nielsen E, Lindholm J, et al. Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 319-322.
32. Jaffe C.A. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2006; 9: 317-321.
33. López-Juárez N, Vargas G, et al. Valor pronóstico de las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en los pacientes con macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes al momento del diagnóstico. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2009;17(3):115-119.
34. Molitch ME, Rusell E. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med.* 1990; 112: 925-931.
35. Teramoto A, Hirakawa K, et al. Incidental pituitary lesions in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology.* 1994;193:161-164.
36. Del Basso De Caro M, Solari D, Pagliuca F, et al. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurgical Review.* 2017; 40(1): 105-114.
37. Zee CS, Go JL, et al. Imaging of the pituitary and parasellar region. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14:55-80.
38. Wentworth J.M, Gao N, et al. Prospective evaluation of a protocol for reduced glucocorticoid replacement in transsphenoidal pituitary adenomectomy: prophylactic glucocorticoid replacement in seldom necessary. *Clinical Endocrinology.* 2008; 68: 29-35.
39. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol.* 2015;76(3):228-38
40. Salvador J, Sopena M. Tumores hipofisarios no funcionantes. *Endocrinología.* 1996; 43(10): 350-361.
41. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *JAMA.* 2017; 317(5): 516-524.
42. Adams JR, Blevins LS Jr, et al. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: a single institution's experience. *Pituitary.* 2006; 9:93.
43. Kristof RA, Rother M, et al. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2009; 111:555.
44. Zada G, Liu CY, et al. Recognition and management of delayed hyponatremia following transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg.* 2007; 106:66.
45. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, et al. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):1012-1068.
46. Gravidahl GB, Tronvik EA, et al. Pituitary Adenoma and Non-acute Headache: Is There an Association, and Does Treatment Help, *World Neurosurg.* 2016;92:284-291.
47. Tampourlou M, Karapanou O, et al. Medical therapy for non-functioning pituitary tumors-a critical approach. *Hormones.* 2019; 18 (2):117-126.
48. Kotecha R, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: meta-analysis and International Stereotactic Radiosurgery Society practice opinion. *Neuro Oncol.* 2020; 5;22(3):318-332.
49. Delgado-López PD, Pi-Barrio J, et al. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(10):1233-1245
50. Taniguchi K, Gomez-Apo E, et al. Molecular alterations in non-functioning pituitary adenomas. *Cancer Biomark.* 2020;28(2):193-199.